

Aus der Dermatologischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. O. P. Hornstein

Die prognostische Relation zwischen Tumorlokalisation und Geschlecht beim malignen Melanom

(Studie in Verbindung mit der Arbeitsgemeinschaft
„Malignes Melanom“
der Deutschen Forschungsgemeinschaft)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Michael Burger
aus Coburg

1980

1981 № 72

Aus der Dermatologischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. O. P. Hornstein

Die prognostische Relation zwischen Tumorlokalisation und Geschlecht beim malignen Melanom

(Studie in Verbindung mit der Arbeitsgemeinschaft
„Malignes Melanom“
der Deutschen Forschungsgemeinschaft)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Michael Burger
aus Coburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. F. Weidner
Korreferent: Prof. Dr. O.P. Hornstein
Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.1980

INHALTSVERZEICHNIS

I. <u>Einleitung</u>	1
Das maligne Melanom: ein ernstes Problem für die klinische Medizin. Die Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom".	
II. <u>Fragestellung</u>	3
Wie beeinflussen Tumorlokalisation und Geschlecht die Prognose der Patienten mit malignem Melanom?	
III. <u>Material und Untersuchungsmethoden</u>	4
1) Auswahlkriterien	
a) Melanom - Diagnose	
b) Unterteilung in "minor risk"- und "high risk"- Gruppe	
c) Lokalisation	
2) Zahlenmaterial	
3) Berechnung	
IV. <u>Ergebnisse</u>	17
1) Vergleich zwischen "minor risk"- und "high risk"- Gruppe	
2) Lokalisationsvergleiche	
3) Geschlechtsvergleiche	
V. <u>Diskussion</u>	26
1) Beurteilung der "minor risk"- und "high risk"- Gruppe	
2) Lokalisation und Prognose	
a) Lymphabflußwege	
b) Zeitpunkt der Diagnosestellung	
c) Schlußfolgerung	

3) Geschlecht und Prognose

- a) Unterschiedliche Lokalisation des malignen Melanoms bei Mann und Frau
- b) Verteilung der "minor risk"- und "high risk"-Melanome bei Mann und Frau
- c) Bedeutung geschlechtsspezifischer Faktoren
- d) Schlußfolgerung

VI. Zusammenfassung

42

VII. Literaturverzeichnis

44

I. EINLEITUNG

Maligne Melanome sind aus Melanozyten abgeleitete epithelial - orientierte Tumoren und wohl die bösartigsten Geschwülste im Bereich von Haut und Schleimhäuten. Sie nehmen seit Jahren an Häufigkeit zu und stellen auf Grund ihrer ausgeprägten Malignität ein ernstes Problem für die klinische Medizin dar. (26)

Im Jahre 1962 wurde die Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft gegründet, der zehn westdeutsche dermatologische Universitätskliniken * angehören. Ziel der Arbeitsgemeinschaft ist es, das maligne Melanom hinsichtlich seiner Prognose zu beurteilen. Die vorliegende Studie nutzt das in ihr prospektiv angelegte Datenmaterial der konsequent nachuntersuchten Melanompatienten.

Die von der Bostoner Gruppe um CLARK und Mitarbeiter (7) 1969 propagierte Unterteilung maligner Melanome in drei klinisch und histologisch umrissene Melanomtypen ist heute allgemein anerkannt:

- A) das sich auf einer prämaligen Melanose entwickelnde Lentigo maligna - Melanom
- B) das zunächst oberflächlich spreitende "superficial spreading" Melanom und
- C) das von Beginn an knotig wachsende noduläre Melanom

* Berlin, Düsseldorf, Erlangen, Freiburg, Göttingen, Hamburg, Heidelberg, Kiel, Köln und München

Die vom Tumortyp unabhängige histologische Beurteilung maligner Melanome nach fünf stratigraphischen Ebenen maximaler Invasion (7) und der histometrisch bestimmte vertikale Tumordurchmesser (6) gestatten eine in statistischer Sicht zutreffende prognostische Einstufung.

Jene Faktoren, die neben der histologischen Invasionstiefe des malignen Melanoms den größten Einfluß auf die Prognose haben, sind nach bisherigen Erkenntnissen: Zeitpunkt der Diagnosestellung, anatomische Lage und Umfang des malignen Melanoms, klinische Manifestation von regionalen Lymphknoten - oder Fernmetastasen, Geschlecht des Patienten, Erhabenheit sowie Ulzeration des Primärtumors. (23)

II. FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf das umfangreiche Patientengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft und befaßt sich mit den prognostischen Einflußfaktoren Tumorlokalisation und Geschlecht des Patienten.

Bekanntlich finden sich bei Männern die malignen Melanome vorwiegend im Bereich der prognostisch besonders ungünstigen Stammlokalisation, bei Frauen gewöhnlich an der prognostisch günstigeren Extremitätenlokalisation. (33) Frauen haben eine statistisch signifikant bessere Prognose als Männer. (33)

In Zusammenhang damit ergibt sich einmal die Frage, welcher prognostische Stellenwert der Tumorlokalisation und dem Geschlecht des Melanomträgers zukommt. Zum anderen interessiert die Frage, ob Tumorlokalisation und Geschlecht voneinander abhängig oder unabhängig die Prognose der Patienten mit malignem Melanom beeinflussen.

III. MATERIAL und UNTERSUCHUNGSMETHODEN

1) Auswahlkriterien

Aus dem Krankengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurden in Zusammenarbeit mit dem Leiter der zentralen Dokumentationsstelle der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom", Herrn Prof. Dr. HEITE, Patienten mit folgenden Kriterien ausgesucht.

Der Gesamtpool besteht aus 2085 Melanompatienten, von denen 763 für die Auswertung nicht verwendet werden konnten. 401 Patienten waren uninformativ oder ihre Todesursache stand nicht in ursächlichem Zusammenhang mit dem malignen Melanom. Patienten, die aus unbekannter oder anderer Ursache starben, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. 362 Patienten befanden sich im klinischen Stadium II oder III. Nur Patienten im klinischen Stadium I wurden berücksichtigt.

Das ausgewertete Krankengut besteht aus 1322 hinsichtlich der zu untersuchenden Parameter informativen und mindestens acht Jahre postoperativ nachbeobachteten Patienten im klinischen Stadium I, deren Primärmelanom an "Kopf und Hals", "Rumpf" beziehungsweise den "Extremitäten" lokalisierbar war.

Tabelle 1 stellt das der Arbeit zugrundeliegende Programm dar. Im folgenden werden die im Programm verschlüsselt angegebenen Auswahlkriterien erläutert.

Bearbeiter: Melanomdaten Prof. HEITE, Freiburg
Absendedatum in Freiburg: 12.9.78

WEIDNER Erlangen
(Name) (Ort)

Auswertstufe:1 Kapitel: LOKALISATION Tabellenserie:7

Tabellenaufbau	Vorspalte	Kopfzeile
Bedeutung	Ul Efr	Geschlecht

Verwendete Lochfelder	398/3 395/3	012
1.Spalte/Feldlänge		
Klassengrenzen	000-060;990	1/3 2/4
	000-096;990	
Schrittbreite	012	Ø
Vergleichsart		
(= < > < >)	<	=

Auswahl	Lochfeld	Vgl-	Masken	Bedeutung
	1.Spalte Länge	Art		
A	013 1	=	2-9	nur mM
B	194 2	=	00	Stadium I
C	197 1	=	2	} minor risk
D	197 1	=	6	
E	198 2	=	01	
F	197 1	=	7,3,4,5	} high risk
G	197 1	=	6	
H	198 2	=	02	
J	173 3	=	312..399	ob.Extr. einschl.Hände
K	173 3	=	412..499	unt.Extr. einschl.Hände
L	173 2	=	21	} Rumpf Schulter Nates Kopf und Hals
M	173 3	=	311	
N	173 3	=	411	
O	173 1	=	1	

Tab. 1: Programm

a) Melanom - Diagnose

In die Studie wurden ausschließlich Fälle mit histologisch gesicherter Diagnose eines malignen Melanoms aufgenommen. Tabelle 2 stellt einen Auszug aus dem Ersterfassungsbogen der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" dar, der die diagnostische Zuordnung der malignen Melanome vor der Neutypisierung nach CLARK zeigt.

Patienten mit malignem Melanom der Rubriken 2 mit 9 wurden in die Untersuchung aufgenommen. Fälle mit einem "Melanoma in situ" ("M. Dubreuilh" oder pagetoide Praeblastomatose) wurden nicht herangezogen.

I) Diagnose

Derzeitige diagnostische Zuordnung unter Berücksichtigung von Histologie und Verlauf:

- 0) = kein mM oder Dubreuilh: sonstige Diagnose
- 1) = Dubreuilh, hinsichtlich mM unverdächtig
- 2) = Dubreuilh mit für mM suspekten Anteilen
- 3) = mM auf Dubreuilh
- 4) = mM auf klinisch erkennbarem Dubreuilh im Bereich eines NZN
- 5) = mM in Anlehnung an einen NZN
- 6) = mM auf bisher unveränderter Haut
- 7) = mM mit nicht eindeutigem oder sonstigem Entstehungsmodus
- 8) = mM auf unbekanntem vorherigen Hautbefund
- 9) = fehlende Angabe

Tab. 2: Diagnostische Zuordnung der malignen Melanome
Auszug aus dem Ersterfassungsbogen der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom"

b) Unterteilung in "minor risk"- und "high risk"- Gruppe

Als prognostisch besonders bedeutsames Auswahlkriterium mußte die größte Tiefenausdehnung des Primärherdes berücksichtigt werden.

CLARK (7) unterteilte die drei Tumortypen maligner Melanome hinsichtlich der histologischen Invasionstiefe in fünf anatomische Mikro - Stadien der Invasion. (Diagr. 1)

Im Mikro - Stadium I liegen die Melanomzellen in der Epidermis. Im Mikro - Stadium II ist das Melanom auf die Papillarschicht der Haut beschränkt, bildet jedoch keine geschlossene Formation am Übergang der Papillarschicht zur Retikularschicht der Haut. Im Mikro - Stadium III bildet das Melanom eine solche geschlossene Formation und füllt die Papillarschicht aus. Im Mikro - Stadium IV dringt das Melanom in die Retikularschicht, im Mikro - Stadium V in die subkutane Fettschicht ein.

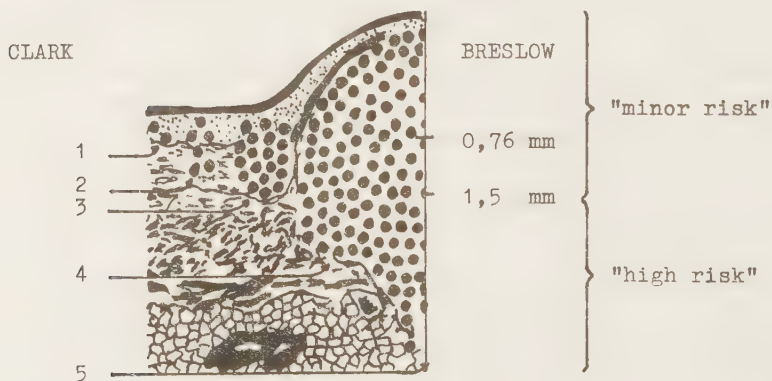
Eine relativ gute Prognose besitzen Patienten mit malignen Melanomen der Mikro - Stadien I und II, eine erheblich schlechtere Prognose Patienten mit malignen Melanomen der Mikro - Stadien III, IV und V.

Nach BRESLOW (6) läßt sich durch die Messung des maximalen vertikalen Durchmessers des malignen Melanoms die Prognose genauer vorhersagen als durch die Mikro - Stadieneinteilung nach CLARK. Den maximalen vertikalen Durchmesser des malignen Melanoms mißt BRESLOW von der Oberfläche der Granularzellschicht der Haut bis zum tiefsten Punkt der Invasion der Melanomzellen in Millimetern. Er unterteilt die an malignem Melanom erkrankten Patienten entsprechend dem Melanomdurchmesser in drei Gruppen.

Patienten, deren maximaler vertikaler Melanomdurchmesser geringer als 0,76 Millimeter ist, besitzen eine gute Prognose, da sie fünf oder mehr Jahre erscheinungsfrei überleben.

Patienten, deren maximaler vertikaler Melanomdurchmesser größer als 1,5 Millimeter ist, besitzen eine schlechte Prognose. Prophylaktische Lymphknotenentfernung scheint jedoch die Überlebensrate dieser Patientengruppe zu verbessern. Patienten, deren maximaler vertikaler Melanomdurchmesser zwischen 0,76 und 1,5 Millimeter liegt, besitzen eine zweifelhafte Prognose, da sie zum Teil Metastasen entwickeln und prophylaktische Lymphknotenentfernung die Überlebensrate nicht sicher beeinflußt. (6)

Da die histologischen (bzw. histometrischen) Daten der maximalen Tumorinvasion im Krankengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" weder einheitlich nach CLARK (7) noch einheitlich nach BRESLOW (6) - siehe Diagramm 1 - umklassifiziert waren, wurden die Patienten einer "minor risk"- und einer "high risk"- Gruppe zugeteilt.



Diagr. 1: "Minor risk"- und "high risk"- Gruppe in Beziehung zur histologischen Stadieneinteilung 1 bis 5 nach CLARK und MIHM (26) sowie zur Melanomdurchmessereinteilung nach BRESLOW (6)

Die Angabe "minor risk" oder "high risk" stützt sich auf die ursprünglichen Angaben in den Erfassungsbögen der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom", welche außer strati-graphischen Daten auch die numerische Tumordicke berücksichtigen. (Tab. 3)

Bei Patienten der "minor risk"- Gruppe reichte das maligne Melanom entweder bis in den Papillarkörper oder bis in das obere Corium - entsprechend den Mikro - Stadien II und III nach CLARK -, jedoch keine 1,5 Millimeter tief. (Numerische Angabe "1" mm auf- bzw. abgerundet)

Bei Patienten der "high risk"- Gruppe erstreckte sich das maligne Melanom bis in das obere oder mittlere Corium, bis zur Tiefe der ekkrinen Schweißdrüsen, bis zur Corium - Subcutisgrenze oder bis in das Fettgewebe - entsprechend den Mikro - Stadien III, IV und V nach CLARK -, jedoch grundsätzlich mindestens 1,5 Millimeter tief. (Numerische Angabe auf "2" mm aufgerundet oder darüber) Dies veranschaulicht Diagramm 1.

Größte Tiefenausdehnung des Primärherdes
topographisch

- 1) = nur intraepithelial
- 2) = bis in den Papillarkörper reichend
- 3) = bis zur Tiefe der (ekkrinen) Schweißdrüsen
- 4) = bis zur Corium - Subcutisgrenze
- 5) = bis in das Fettgewebe
- 6) = bis ins obere Corium
- 7) = bis Mitte Corium
- 9) = fehlende Angabe

zahlenmäßig (gemessen am histologischen Präparat):

Gerechnet von der Oberfläche des Primärherdes:
gerechnet vom normalen Hautniveau der Umgebung
des Tumors:

Angaben abgerundet in Millimeter

Tab. 3: Größte Tiefenausdehnung des Primärherdes
Auszug aus dem Erfassungsbogen der Arbeits-
gemeinschaft "Malignes Melanom"

c) Lokalisation

Im Hinblick auf die Fragestellung interessiert zunächst das Auswahlkriterium Tumorlokalisierung.

Die Lokalisationsbezeichnungen "Kopf und Hals", "Rumpf" sowie "Extremitäten" sind in den Tabellen 4 bis 7 aufgeschlüsselt. Als Vorlage diente der Lokalisationsschlüssel der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom".

Feinlokalisationen wurden zu Zwecken der statistischen Berechnung zu Komplexen zusammengefaßt und daher nicht im einzelnen abgerufen.

Die Lokalisationsbezeichnung "Kopf" umfaßt im folgenden die Teilgebiete der Tabelle 7, die Lokalisationsbezeichnung "Extremitäten" die Teilgebiete der Tabellen 4 und 5, die Lokalisationsbezeichnung "Rumpf" die Teilgebiete der Tabelle 6.

Arm

Deltoideusbereich	Bereich der Handwurzel
Oberarm	Kleinfingerballen
Ellbogenbereich	Mittelhand
Unterarm	Daumenballen
Handgelenkbereich	Bereich der
Arm o.n.A.	Fingergrundgelenke
	Hand o.n.A.
Daumen	Grundphalanx
Zeigefinger	Mittelphalanx
Mittelfinger	Endphalanx
Ringfinger	Nagelbett
kleiner Finger	Interdigitalraum
o.n.A. des Fingers	lateral daneben
	o.n.A.

Tab. 4: obere Extremität:
entsprechend dem Lokalisationsschlüssel
der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom"

Bein

Oberschenkel	Ferse (Calcaneusbereich)
Bereich des Kniegelenks	Fußwurzel
Unterschenkel oberer	Großzehenballen; Rand
muskelreicher Abschnitt	des Fußgewölbes
Unterschenkel unterer	Mittelfuß
muskelreicher Abschnitt	Kleinzehenballen;
Knöchelbereich und	lateral Fußrand
Bisgaardsche Kulisse	Fuß o.n.A.
ohne nähere Angabe	
Großzehe	Grundphalanx
2. Zehe	Mittelphalanx
3. Zehe	Endphalanx
4. Zehe	Nagelbett
Kleinzehe	Interdigitalraum
o.n.A. der Zehen	lateral neben der Zehe
	o.n.A. der Phalanx

Tab. 5: untere Extremität:

entsprechend dem Lokalisationsschlüssel der
Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom"

Glattflächige Hautbezirke

Brust	
Bauch	Schulterblattbereich
Rücken	
Kreuzbeinbereich	und
Flanken	
gleicher Hautbezirk	Nates
ohne nähere Angabe	

Tab. 6: Rumpf, Schulterblattbereich, Nates:

entsprechend dem Lokalisationsschlüssel der
Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom"

Capillitium und Stirn

Stirn
Stirn-Haar-Grenze
Scheitelbereich
Hinterhauptbereich
Nacken-Haar-Grenze
Schläfe (unbehaart)
Schläfe-Haar-Grenze
Temporalbereich
(oberhalb des Ohres)
behaarter Kopf o.n.A.

Nase

Nasenwurzel
Nasenrücken
Nasensteg
Nasen-Augen-
Winkel
Nasenflanke
Nasenflügel
Nasolabialfalte
Nase o.n.A.

Auge und Wangen

Augenbraue
Oberlid
Bereich äußerer
Augenwinkel
Unterlid
Wange üb. Jochbogen
Wange präauriculär
Wange supramandibulär
Lid oder Wange o.n.A.
Gesicht o.n.A.

Ohr

Bereich retro-
auriculär
Ohrmuschel
Hinterfläche
Rand
Innenseite
Tragusbereich
Äußerer Gehör-
gang
Ohrläppchen
Ohr o.n.A.

Lippen

Oberlippe
(Bart-
bereich)
Oberlippe
(Lippenrot)
Mundwinkel
Unterlippe
(Lippenrot)
Kinn
Lippen und
Mund o.n.A.

Mundschleimhaut

Oberlippe innen
Unterlippe innen
Wange retroauriculär
und Saumbereich
sonstige Wangen-
schleimhaut
Gingiva
Zunge
Gaumen
Rachenring und Pharynx
Mundschleimhaut o.n.A.

Hals und Nacken

Regio supraman-
dibularis
Hals vorne
Fossa supracla-
vicularis
Hals seitlich
Hals hinter dem
Kieferwinkel
Nacken
Hals o.n.A.

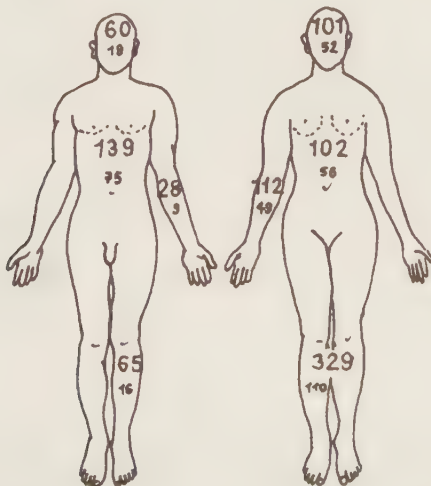
Tab. 7: Kopf und Hals

entsprechend dem Lokalisationsschlüssel
der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom"

2) Zahlenmaterial

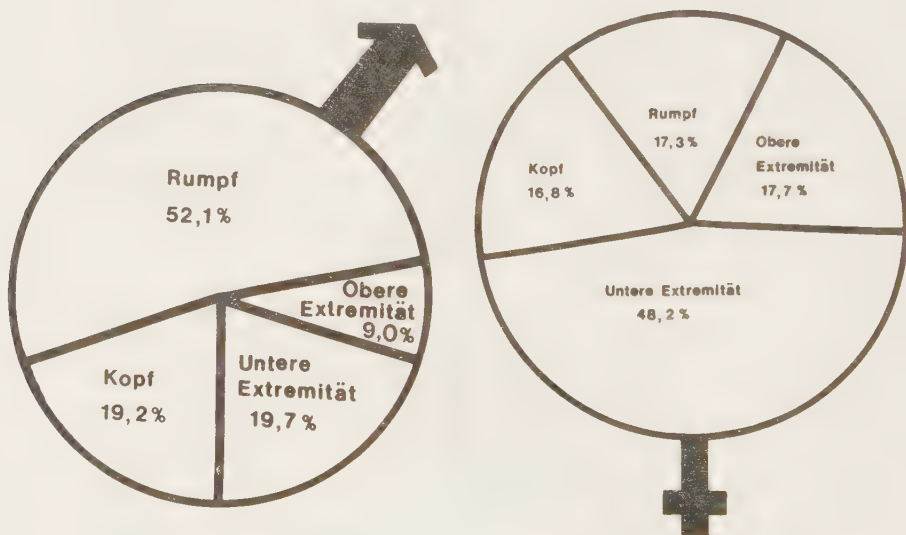
Das Patientengut weist 60 Männer und 101 Frauen mit "high risk"- Melanomen des Kopfes, 139 Männer und 102 Frauen mit "high risk"- Melanomen des Rumpfes sowie 93 Männer und 441 Frauen mit "high risk"- Melanomen an den Extremitäten auf. Insgesamt waren 936 Patienten, 292 Frauen und 644 Männer, an "high risk"- Melanomen erkrankt.

Die "minor risk"- Gruppe unterteilt sich in 19 Männer und 52 Frauen mit Kopflokalisation, 75 Männer und 56 Frauen mit Rumpflokalisation des malignen Melanoms sowie 25 Männer und 159 Frauen mit Lokalisation des malignen Melanoms an den Extremitäten. Insgesamt waren 386 Patienten, 119 Männer und 267 Frauen, an "minor risk"- Melanomen erkrankt. Dies veranschaulicht Diagramm 2.



Diagr. 2: "High risk"- Melanome (Zahlen oben) und
"Minor risk"- Melanome (Zahlen unten) an
Kopf, Rumpf sowie den Extremitäten

Im untersuchten Krankengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" weisen 79 Männer (19,2%) maligne Melanome am Kopf, 118 Männer (28,7%) maligne Melanome an den Extremitäten und 214 Männer (52,1%) maligne Melanome am Rumpf auf. Im Vergleich dazu zeigen 153 Frauen (16,8%) maligne Melanome am Kopf, 600 Frauen (65,9%) maligne Melanome an den Extremitäten und 158 Frauen (17,3%) maligne Melanome am Rumpf. Dies verdeutlicht Diagramm 3.



Diagr. 3: Lokalisationsverteilung männlicher und weiblicher Melanome des Patientengutes der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom"

3) Berechnung

Die Bezeichnung "Überlebenszeit" ist als die Zeitspanne zwischen Beginn der Erstbehandlung und dem eingetretenen Tod definiert, der aber in ursächlichem Zusammenhang mit dem malignen Melanom stehen muß. (vgl.S.4)

Unter dem Zeitfaktor "Erscheinungsfreiheit" versteht man die Zeitspanne zwischen Beginn der Erstbehandlung und dem erscheinungsfreien Nachbeobachtungsdatum. Eine Auswertung der klinisch erscheinungsfreien Patienten erfolgte auf Grund von Voruntersuchungen nicht, da die Ergebnisse mit denen der Überlebensraten weitgehend korrelierten, die Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern aber weniger deutlich hervortraten.

Zur Beurteilung der prognostischen Einflußfaktoren Tumorlokalisation und Geschlecht des Patienten werden die kumulierten prozentualen Überlebensraten für jeweils zwei Parameter einander gegenübergestellt. Auf Grund der großen Patientenzahl der acht Jahre postoperativ Nachbeobachteten handelt es sich nicht um statistisch hochgerechnete, sondern um reale Überlebensraten. Die auf den Absterbekurven verwandte Bezeichnung $\Delta\%$ bedeutet die Differenz der kumulierten prozentualen Überlebensraten.

Der prognostische Unterschied zwischen jeweils zwei Patientengruppen nach fünf und acht Jahren Nachbeobachtung wird im Vierfeldertest mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% errechnet. Der Grenzwert der Signifikanz beträgt $\text{Chi-Quadrat}_{1,0,99} = 6,63$. Wenn $\text{Chi-Quadrat} > 6,63$, wird die Unabhängigkeitshypothese anhand des vorliegenden Krankengutes mit einer statistischen Sicherheit von 99% beziehungsweise auf dem 1% - Signifikanzniveau abgelehnt. Zwischen den beiden Parametern besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinweise für die Berechnung findet man unter anderem bei CUTLER und EDERER (9) und SACHS (31).

Über die prognostische Bedeutung der 5-Jahres- und 8-Jahresüberlebenszeit gibt es unterschiedliche Ansichten. Einige Autoren (4,24) halten die alleinige Beurteilung der 5-Jahresüberlebenszeit für ausreichend. Andere Autoren (15, 35) verlangen eine achtjährige Nachbeobachtung, da Spät-todesfälle beim malignen Melanom die Gesamtprognose beeinträchtigen.

IV. ERGEBNISSE

1) Vergleich zwischen "minor risk"- und "high risk"- Gruppe

Die Abbildungen 1 bis 3 stellen die kumulierten prozentualen Überlebensraten der Melanompatienten mit "vermindertem Risiko" den kumulierten prozentualen Überlebensraten der Melanompatienten mit "hohem Risiko" gegenüber.

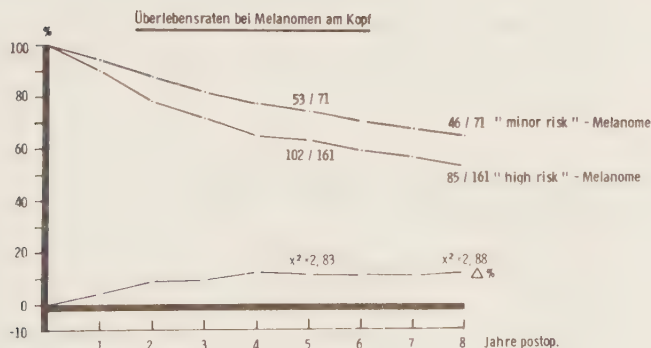


Abb. 1: 8-Jahresabsterbekurve bei malignen Melanomen des Kopfes, getrennt nach "minor risk"- und "high risk"- Melanomen sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

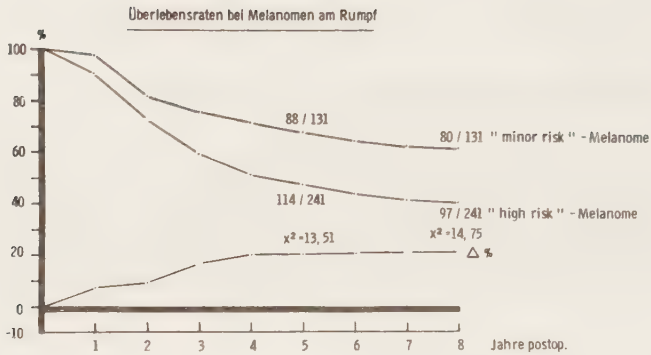


Abb. 2: 8-Jahresabsterbekurve bei malignen Melanomen des Rumpfes, getrennt nach "minor risk"- und "high risk"- Melanomen sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

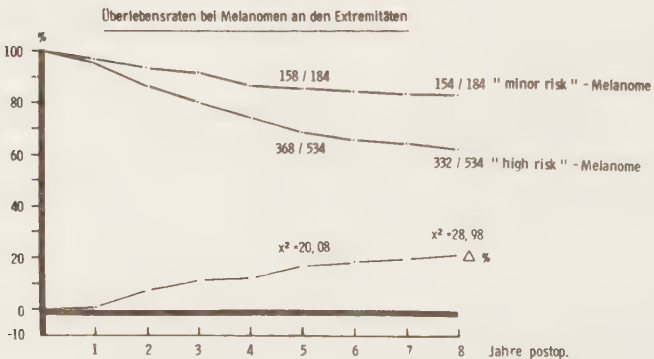


Abb. 3: 8-Jahresabsterbekurve bei malignen Melanomen an den Extremitäten, getrennt nach "minor risk"- und "high risk"- Melanomen sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

2) Lokalisationsvergleiche

Die Absterbekurven 4 bis 10 zeigen den Einfluß der Lokalisation auf den Krankheitsverlauf des malignen Melanoms.

Es werden sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen die Lokalisationspaare Extremitäten-Rumpf, Kopf-Rumpf und Extremitäten-Kopf anhand der "high risk"- Gruppe miteinander verglichen.

Angesichts der niedrigen Zahl von Patienten, die "minor risk"- Melanome an Kopf, Rumpf beziehungsweise den Extremitäten aufweisen, wurde auf eine prognostische Untersuchung dieses Patientengutes verzichtet.

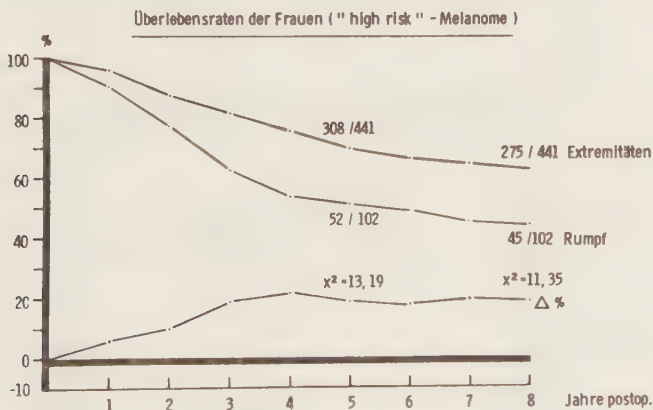


Abb. 4: 8-Jahresabsterbekurve bei Melanomen der Frau, getrennt nach den Lokalisationen Extremitäten und Rumpf sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

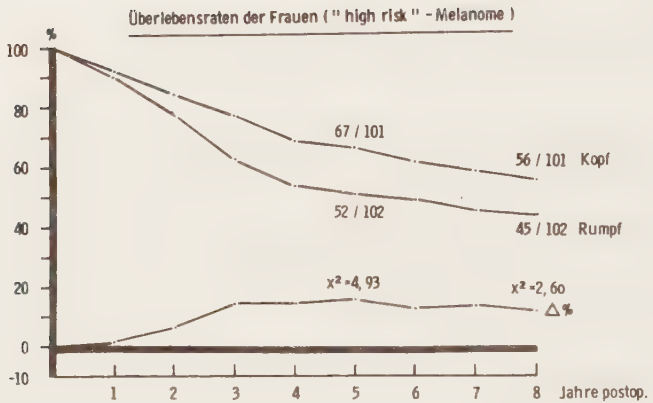


Abb. 5: 8-Jahresabsterbekurve bei Melanomen der Frau, getrennt nach den Lokalisationen Kopf und Rumpf sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

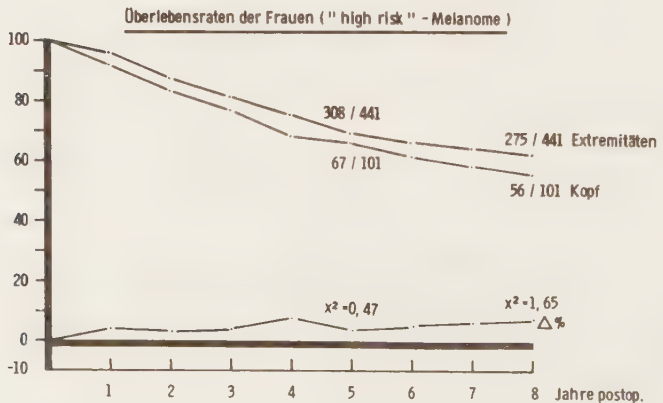


Abb. 6: 8-Jahresabsterbekurve bei Melanomen der Frau, getrennt nach den Lokalisationen Extremitäten und Kopf sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

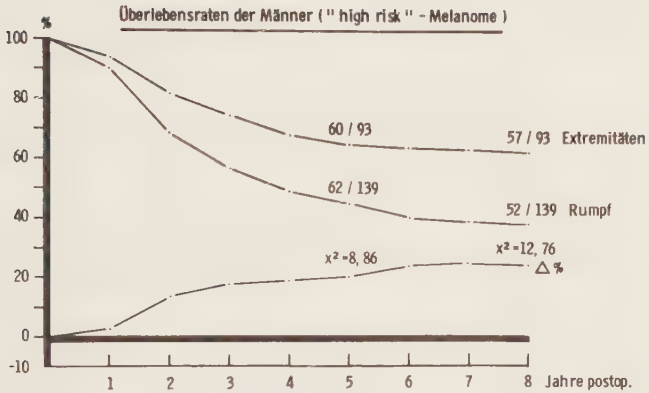


Abb. 7: 8-Jahresabsterbekurve bei Melanomen des Mannes, getrennt nach den Lokalisationen Extremitäten und Rumpf sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

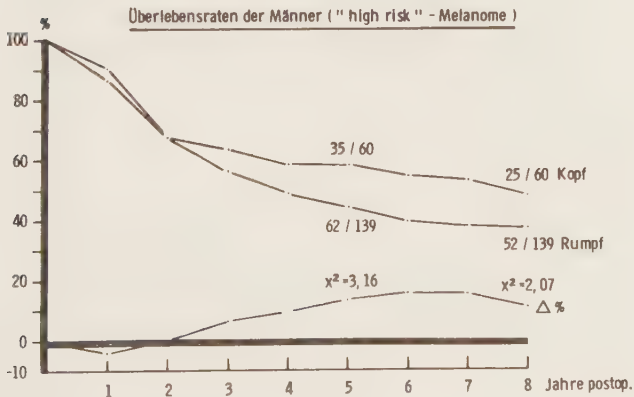


Abb. 8: 8-Jahresabsterbekurve bei Melanomen des Mannes, getrennt nach den Lokalisationen Kopf und Rumpf sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

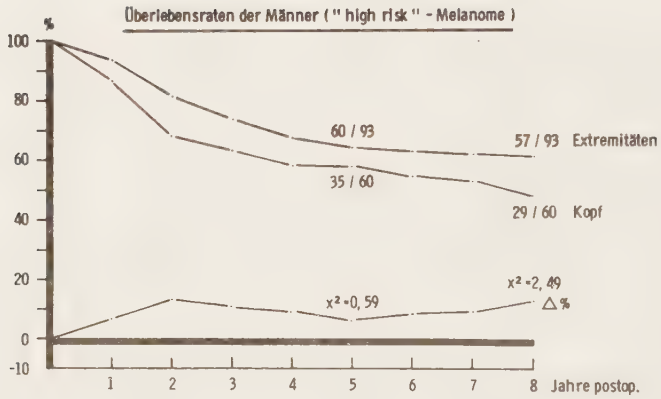


Abb. 9: 8-Jahresabsterbekurve bei Melanomen des Mannes, getrennt nach den Lokalisationen Extremitäten und Kopf sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

3) Geschlechtsvergleiche

Die Absterbekurven 10 bis 13 zeigen den Einfluß des Geschlechts auf den Krankheitsverlauf des malignen Melanoms.

Die Abbildung 10 vergleicht die kumulierten Überlebensraten ohne Berücksichtigung der histologischen Invasionstiefe und der Lokalisation.

Die Abbildungen 11 bis 13 stellen die Prognose der männlichen Patienten der "high risk"- Gruppe mit Lokalisation des malignen Melanoms an Kopf, Rumpf beziehungsweise den Extremitäten der Prognose der weiblichen Patienten der "high risk"- Gruppe gegenüber.

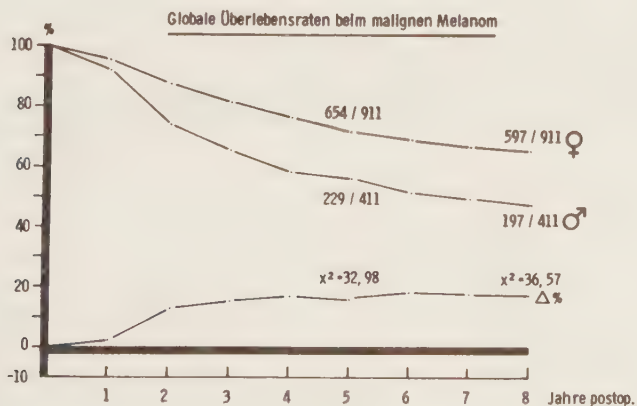


Abb. 10: 8-Jahresabsterbekurve bei malignen Melanomen, getrennt nach den Geschlechtern sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

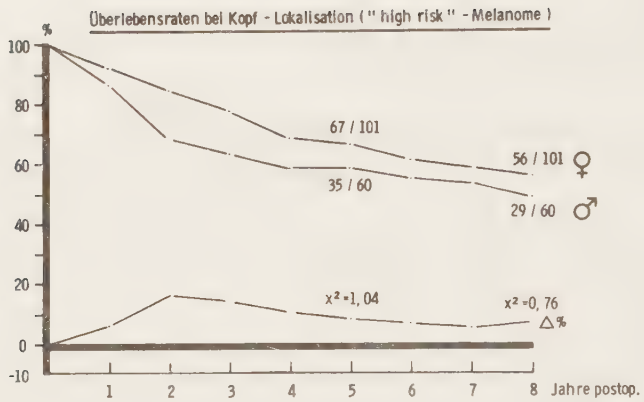


Abb. 11: 8-Jahresabsterbekurve bei malignen Melanomen des Kopfes, getrennt nach den beiden Geschlechtern sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

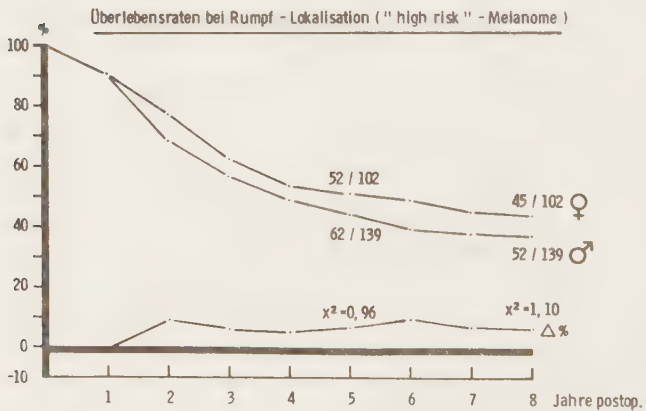


Abb. 12: 8-Jahresabsterbekurve bei malignen Melanomen des Rumpfes, getrennt nach den beiden Geschlechtern sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

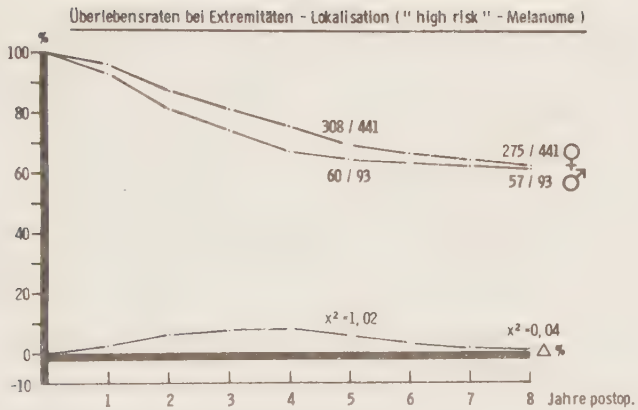


Abb. 13: 8-Jahresabsterbekurve bei malignen Melanomen an den Extremitäten, getrennt nach den beiden Geschlechtern sowie die Differenz der kumulierten Überlebensraten mit Angabe der Chi-Quadrat-Werte 5 und 8 Jahre postoperativ

V. DISKUSSION

1) Beurteilung der "minor risk"- und "high risk"- Gruppe

Die ersten drei Abbildungen beantworten die Frage, ob die Melanompatienten der "minor risk"- Gruppe eine statistisch signifikant bessere Prognose als die Patienten der "high risk"- Gruppe besitzen.

Wie den Absterbekurven zu entnehmen ist, trifft dies für die Vergleiche der kumulierten prozentualen Überlebensraten im fünften und achten postoperativen Jahr bei Lokalisation des malignen Melanoms am Rumpf und an den Extremitäten durchaus zu. (Abb. 2,3)

Von den Patienten mit Rumpflokalisation des malignen Melanoms lebten nach fünf Jahren 67,2% der Patienten der "minor risk"- Gruppe im Vergleich zu 47,3% der Patienten der "high risk"- Gruppe, nach acht Jahren 61,1% der Patienten der "minor risk"- Gruppe im Vergleich zu 40,2% der Patienten der "high risk"- Gruppe. Von den Patienten mit Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms lebten nach fünf Jahren 85,9% der Patienten der "minor risk"- Gruppe im Vergleich zu 68,9% der Patienten der "high risk"- Gruppe, nach acht Jahren 83,7% der Patienten der "minor risk"- Gruppe im Vergleich zu 62,2% der Patienten der "high risk"- Gruppe.

Allein bei Kopflokalisation des malignen Melanoms läßt sich der Unterschied in der Prognose zwischen Patienten der "minor risk"- und "high risk"- Gruppe weder im fünften noch im achten postoperativen Jahr statistisch sichern. Dies hängt damit zusammen, daß die Anzahl der Patienten der "minor risk"- Gruppe mit Kopflokalisation des malignen Melanoms relativ klein ist.

2) Lokalisation und Prognose

Die Absterbekurven vier bis zehn stellen den Einfluß der Lokalisation auf die Prognose der Melanompatienten der "high risk"- Gruppe dar.

Bei beiden Geschlechtern läßt sich fünf und acht Jahre postoperativ ein prognostisch bedeutsamer Unterschied zwischen Extremitäten- und Rumpflokalisation des malignen Melanoms zugunsten der Extremitätenlokalisation statistisch sichern. (Abb. 4,7)

Von den weiblichen Patienten der "high risk"- Gruppe lebten nach fünf Jahren 69,8% der Patienten mit Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms im Vergleich zu 51,0% der Patienten mit Rumpflokalisation des malignen Melanoms, nach acht Jahren 62,4% der Patienten mit Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms im Vergleich zu 44,1% der Patienten mit Rumpflokalisation. Von den männlichen Patienten der "high risk"- Gruppe lebten nach fünf Jahren 64,5% der Patienten mit Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms im Vergleich zu 44,6% der Patienten mit Rumpflokalisation des malignen Melanoms, nach acht Jahren 61,3% der Patienten mit Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms im Vergleich zu 37,4% der Patienten mit Rumpflokalisation.

Der Vergleich zwischen der Kopf- und Rumpflokalisation des malignen Melanoms ergibt bei beiden Geschlechtern weder fünf noch acht Jahre postoperativ eine statistisch signifikant bessere Prognose für eine Patientengruppe. Dies hängt damit zusammen, daß die Anzahl der Patienten mit Kopflokalisation des malignen Melanoms relativ klein ist. (Abb. 5,8)

Vergleicht man die Patienten mit Extremitätenlokalisation mit den Patienten mit Kopflokalisation des malignen Melanoms, so läßt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prognose zugunsten einer Patientengruppe weder fünf noch acht Jahre postoperativ statistisch sichern. (Abb. 6,9)

a) Lymphabflußwege

Die auffallende Abhängigkeit der Prognose von der anatomischen Lokalisation des malignen Melanoms erklärt sich neben örtlichen traumatischen Einflüssen mit den Lymphabflußmöglichkeiten, die sich dem malignen Melanom bieten.

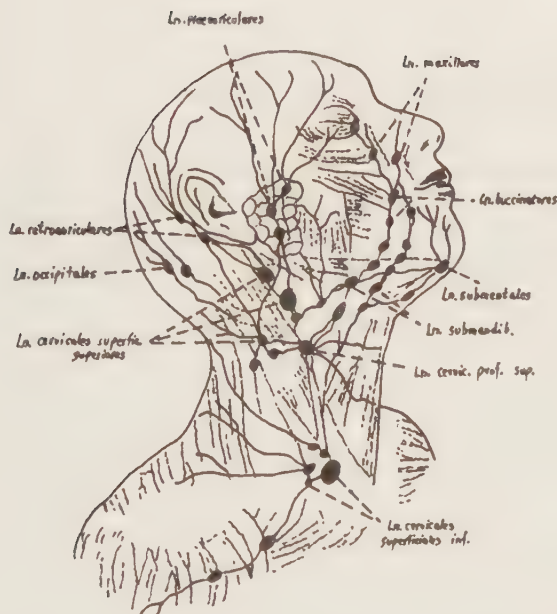
Die wichtigste Ursache für die besondere Bösartigkeit des malignen Melanoms liegt nach ILLIG (17) in seiner ungewöhnlich hohen und oft frühzeitigen Metastasierungstendenz. Die entwicklungsgeschichtlich bedingte mangelnde Kohärenz der Pigmentzellen begünstigt den Einbruch der Tumorzellen in Lymphgefäße, so daß die Lymphbahnmastasierung klinisch im Vordergrund steht.

Lymphabflußwege: Kopf und Extremitäten

Die statistisch gesehen relativ günstige Prognose der Patienten mit malignem Melanom an den Extremitäten läßt sich in erster Linie damit erklären, daß die genannte Region ein zentrales Lymphabflußgebiet besitzt.

Obwohl auch die Kopfregion ein bevorzugtes Lymphabflußgebiet aufweist, läßt sich eine ähnliche prognostische Dignität für Patienten mit malignem Melanom dieser Region statistisch nicht sichern. Dies ist einmal auf die kleine Anzahl von Patienten mit Kopflokalisation des malignen Melanoms im untersuchten Krankengut zurückzuführen. Zum anderen scheint aber bei Kopflokalisation ganz abgesehen von der anatomisch bedingten dünnen Hautunterlage bereits von der Distanz her die Möglichkeit einer kontralateralen Metastasierung maligner Melanome eher gegeben als beispielsweise bei Extremitätenlokalisation. (WEIDNER 1980)

Die Diagramme vier und fünf stellen die Lymphabflußwege des Kopfes und der Extremitäten dar.



Diagr. 4: Die regionären oberflächlichen Lymphknoten und der Verlauf der Lymphgefäße an Kopf, Hals und Nacken (nach B. LEIBER, wenig verändert) (3)



Diagr. 5: Die axillären und die inguinalen Lymphknoten mit den Zuflüssen aus ihren tributären Gebieten, eingetragen am Adam aus der Sixtinischen Kapelle von Michelangelo (Abbildung von Professor KANTNER, Heidelberg) (3)

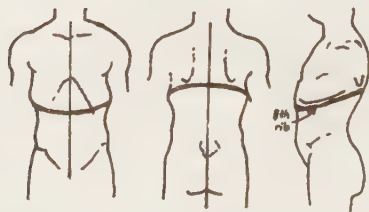
Lymphabflußwege: Rumpf

Die zumeist schlechte Prognose der Patienten mit malignem Melanom am Rumpf (2,16,18,21,23,25,30,34) beruht unter anderem auf den mannigfaltigen Lymphabflußmöglichkeiten, die sich dem malignen Melanom am Rumpf bieten. (8,10,11,33)

Eine genauere Beschreibung der Lymphabflußwege des Rumpfes liefern FORTNER (12) und SUGARBAKER (34).

Der Sitz des Primärmelanoms ist nach FORTNER bestimmend für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von regionalen Lymphknotenmetastasen.

FORTNER (12) konstruierte zwei anatomische Führungslinien. Eine Führungslinie verläuft vertikal entsprechend der Mittellinie des Stammes. Die andere verläuft horizontal, hinten auf der Höhe der Schulterblattwinkel, lateral der achten Rippe entlang und vorne knapp über dem Nabel. Das Diagramm 6 stellt sie zeichnerisch dar.



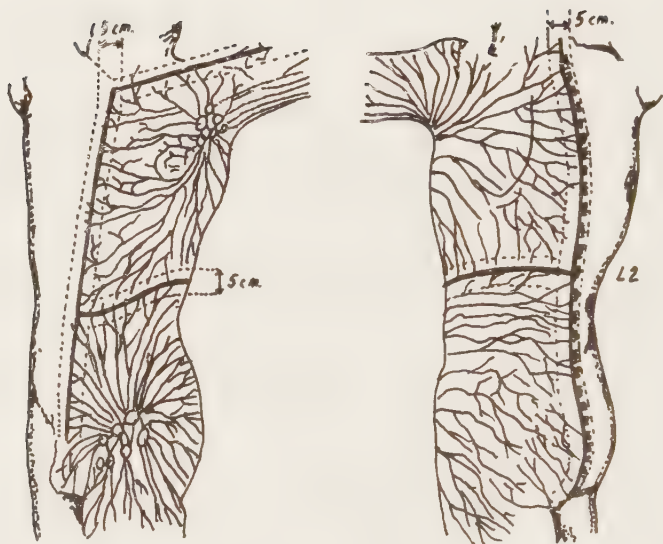
Diagr. 6: Anatomische Führungslinien für sinnvolle Lymphknotenentfernung (12)

Der Stamm wird so als ein in vier Gebiete aufgeteilter Zylinder vor Augen gestellt.

Ipsilaterale axilläre Metastasen sind nach FORTNER (12) wahrscheinlich, wenn das Primärmelanom lateral der vertikalen medianen und oberhalb der horizontalen Führungslinie liegt, zum Beispiel bei malignen Melanomen, die im Brust- oder Schulterblattbereich lokalisiert sind. Unterhalb der horizontalen und lateral der vertikalen Führungslinie, das heißt am Bauch nahe der Spina iliaca anterior, kann man gleichseitige Inguinalmetastasen erwarten. Lateral gelegene maligne Melanome nahe der Horizontallinie breiten sich mit etwa gleicher Wahrscheinlichkeit in die gleichseitigen Leisten- und Achsellymphknoten aus. Maligne Melanome nahe der vertikalen Mittellinie breiten sich unter Umständen eher bilateral aus, zum Beispiel Melanome der Interskapularregion. Alle chirurgisch erreichbaren Gruppen regionaler Lymphknoten des Rumpfes können von einem Melanom, das in der Nähe der Kreuzungsstellen der vertikalen und horizontalen Führungslinie gelegen ist, befallen sein. Cervicale Lymphknoten mögen sekundär von axillären oder inneren Brustlymphknotenmetastasen oder direkt von malignen Melanomen nahe dem Schlüsselbein oder der oberen Grenze des Trapezius befallen sein.

SUGARBAKER (34) bezieht sich auf SAPPEY's (32) Originalbeschreibung der lymphatischen Anatomie des Stammes und bezeichnet die Linie der lymphatischen Wasserscheide zwischen Leiste und Achsel für die Zwecke seiner Analyse als "SAPPEY's Linie".

Diese Linie läuft zwei Zentimeter oberhalb des Nabels sanft aufwärts bis zur Höhe des zweiten und dritten Lendenwirbels. Das Diagramm 7 stellt sie zeichnerisch dar.



Diagr. 7: Lymphatische Anatomie des Stammes (17)

SUGARBAKER (34) weist darauf hin, daß diese Führungslinie signifikant niedriger liegt als jene, die von FORTNER (12) vorgeschlagen wurde, die vom mittleren Epigastrium über die achte Rippe offenbar zum achten oder neunten Brustwirbel des mittleren Rückens verlaufe.

b) Zeitpunkt der Diagnosestellung

Ein weiterer Faktor, der die Prognose eines malignen Melanoms in unterschiedlicher Lokalisation beeinflusst, ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Einige Autoren weisen auf die späte Diagnosestellung bei Lokalisation des malignen Melanoms am Rumpf (8,30,34) im Vergleich zu früherer Diagnosestellung bei Lokalisation des malignen Melanoms an den Extremitäten (24) hin.

Maligne Melanome am Rumpf haben oft eine lange Vorgeschichte. Sie sind größer und stärker ulzeriert als an anderen Körperstellen und zeigen öfters Metastasen, bevor die Therapie durchgeführt wird. Der Grund dafür liegt in einer Vernachlässigung besonders derjenigen malignen Melanome des Stammes, die sich der laufenden optischen Kontrolle entziehen, zum Beispiel bei Lokalisation zwischen den Schulterblättern. Andererseits werden Pigmenttumoren an unbedeckten Stellen mitunter von Freunden und Bekannten bemerkt, die den Melanomträger dazu bringen, Rat zu suchen.(30)

c) Schlußfolgerung

Die Tumorlokalisation beeinflusst die Prognose eines Melanompatienten entscheidend.

Die an Patienten der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft feststellbare statistisch signifikant günstigere Prognose bei Lokalisation des malignen Melanoms an den Extremitäten gegenüber der Rumpflokalisation (Abb. 4,7) findet in der Literatur Bestätigung.

Verschiedenartige Wege der Lymphdrainage und unterschiedliche Zeitintervalle bis zur Diagnosestellung sind entscheidende Faktoren für die unterschiedliche Prognose.

Patienten mit Lokalisation des malignen Melanoms am Kopf haben am untersuchten Material keine entscheidend günstigere Prognose als Patienten mit Lokalisation des malignen Melanoms am Rumpf oder an den Extremitäten (Abb. 5,6,8,9), doch bedarf dieser Punkt einer späteren statistischen Überprüfung.

3) Geschlecht und Prognose

Die Absterbekurven zehn bis dreizehn stellen den Einfluß des Geschlechts auf die Prognose des malignen Melanoms dar.

Der Vergleich der kumulierten Überlebensraten ohne Berücksichtigung der Lokalisation zeigt sowohl fünf als auch acht Jahre postoperativ eine statistisch signifikant bessere Prognose des weiblichen Geschlechts. (Abb. 10)

Nach fünf Jahren lebten 71,8% der weiblichen Melanompatienten im Vergleich zu 55,7% der männlichen Melanompatienten, nach acht Jahren lebten 65,5% der weiblichen Melanompatienten im Vergleich zu 47,9% der männlichen Melanompatienten.

In der Literatur finden sich übereinstimmende Berichte über eine bessere Prognose für das weibliche Geschlecht.

(7,8,10,19,20,21,25,30,33,35)

a) Unterschiedliche Lokalisation des malignen Melanoms bei Mann und Frau

Maligne Melanome befinden sich bei Frauen vorzugsweise an den Körperlokalisationen Kopf und Extremitäten, bei Männern an der prognostisch ungünstigen Körperlokalisation Rumpf.

Im untersuchten Krankengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft weisen 753 Frauen (82,7%) maligne Melanome am Kopf und an den Extremitäten, 214 Männer (52,1%) maligne Melanome am Rumpf auf. (Diagr. 3)

In der Literatur findet das Überwiegen der Körperlokalisationen Kopf und Extremitäten bei malignen Melanomen des weiblichen Geschlechts ebenso Bestätigung wie das Überwiegen

der prognostisch ungünstigen Körperlokalisation Rumpf bei malignen Melanomen des männlichen Geschlechts. (Tab. 8)

Einige Autoren (5,10,20,24) führen diesen Unterschied auf die Bekleidungsgewohnheiten der Geschlechter zurück. Tatsächlich sind bei den Frauen zum Beispiel die Unterarme und Unterschenkel viel mehr den ultravioletten Strahlen ausgesetzt als beim Mann, was dort das Auftreten von malignen Melanomen begünstigen könnte.

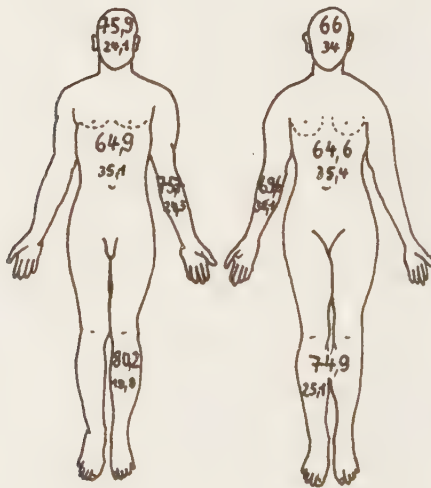
Auch das häufigere Vorkommen des malignen Melanoms am Rumpf beim Mann wird auf Sonnenbestrahlung zurückgeführt. Männer neigen dazu, außerhalb des Hauses ohne Hemd zu arbeiten. (10)

Autor (Jahr)	Herkunft	Zahl	Mann zu Frau - Relation:		
			global	Stamm	Kopf und Extremi- täten
Mundth et al. (1965)	Massachu- setts Gene- ral Hosp.	427	1:1,13	1:0,6	1:1,18
Olsen (1966)	Finsen Inst. Kopenhagen Dänemark	500	1:1,89	1:0,39	1:1,39
Lee et al (1971)	Cancer Re- gistry Eng- land and Wales	5506	1:1,98	1:0,53	1:1,16
McLeod et al. (1971)	Queensland/ Australien	361	1:1,19	1:0,36	1:1,7
Maillard (1971)	Hopital St. Louis, Paris	623	1:1,73	1:0,51	1:1,25
Beardmore (1972)	Queensland/ Australien	1436	1:1,2	1:0,42	1:1,63
Hauss u. Proppe (1972)	Arbeitsge- meinschaft "Malignes Melanom"	1375	1:1,73	1:0,34	1:1,97
Davis (1976)	Queensland/ Australien	1187	1:1,27	1:0,41	1:1,52
Beardmore (1977)	Queensland/ Australien	1514	1:1,2	1:0,36	1:1,71
Das Gupta (1977)	Illinois Surgical Oncology	269	1:0,64	1:1,3	1:0,91
Ironside et al. (1977)	Melbourne/ Australien	507	1:1,7	1:0,39	1:1,3
Ohsumi u. Seiji (1977)	Centra Re- vuo Medi- cina/Japan	293	1:0,71	1:0,75	1:1,08
Pakannen (1977)	Cancer Re- gistry/ Finnland	693	1:1,22	1:0,54	1:1,46

Tab. 8: Mann zu Frau - Relation maligner Melanome in verschie-
denen Lokalisationen aus Arbeiten mehrerer Autoren

Vermag allein der Einfluß der Lokalisation maligner Melanome die am Patientengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" feststellbare statistisch signifikant günstigere globale Prognose des weiblichen Geschlechts (Abb. 10) zu erklären?

b) Verteilung der "minor risk"- und "high risk"- Melanome bei Mann und Frau



Diagr. 8: Prozentuale Verteilung der "minor risk"- Melanome (Zahlen unten) und der "high risk"- Melanome (Zahlen oben) bei Mann und Frau an Kopf, Rumpf sowie den Extremitäten

Vergleicht man die Verteilung der "minor risk"- und "high risk"- Melanome bei Mann und Frau an Kopf, Rumpf sowie den Extremitäten (Diagr. 8), so läßt sich bei keiner einzigen Melanomlokalisation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern sichern. Der im Vierfeldertest errechnete Chi-Quadrat-Wert beträgt für den Vergleich an der Kopfregion 2,4 , für den Vergleich am Rumpf 0 und für den Vergleich an der Extremitätenregion 1,5.

Die Verteilung der "minor risk"- und "high risk"- Melanome bei Mann und Frau an den verschiedenen Lokalisationen hat somit für die global bessere Prognose des weiblichen Geschlechts keine Bedeutung.

c) Bedeutung geschlechtsspezifischer Faktoren

Einige Autoren suchen die Ursache des prognostischen Unterschiedes zwischen den Geschlechtern nicht nur im verschiedenen häufigen Auftreten des malignen Melanoms bei Mann und Frau in bestimmten Körperlokalisationen, sondern auch in der "Männlichkeit" des Mannes und der "Weiblichkeit" der Frau.

Sie verweisen auf die Bedeutung des Geschlechts an sich, das sowohl die gute Prognose des weiblichen als auch die schlechtere Prognose des männlichen Geschlechts erklären könne. (5,8,28)

Das Phänomen sei geschlechtsabhängig und daher sehr wahrscheinlich hormoneller Natur. Der Gedanke an eine östrogenabhängige Wirkung sei naheliegend. (28)

Die vorliegenden Untersuchungen am Patientengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" bestätigen diese Ansicht nicht.

Stellt man nämlich die Prognose der männlichen Patienten mit beliebiger Lokalisation des malignen Melanoms der Prognose der weiblichen Patienten gegenüber, so läßt sich bei keiner einzigen Melanomlokalisation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mann und Frau sichern. Dies verdeutlichen die Abbildungen 11 bis 13.

Beim Vergleich der kumulierten Überlebensraten ohne Berücksichtigung der Lokalisation (Abb. 10) zeigt sich nach zwei bis drei Jahren keine weitere Auseinanderbewegung, sondern eine auffallende Parallelität der Absterbekurven von Mann und Frau. Man kann davon ausgehen, daß die Lokalisationsverteilung maligner Melanome bei Mann und Frau in den ersten Jahren die relativ ungünstige Prognose beim Mann bedingt. Der anschließend parallele Verlauf der Absterbekurven weist darauf hin, daß nach der Einflußphase des primären Melanoms auf die Prognose der Melanompatienten eine weitere geschlechtsspezifische biologische Aktivität nicht vorhanden ist.

d) Schlußfolgerung

Frauen weisen bevorzugt maligne Melanome der Kopf- und Extremitätenlokalisation auf. Männer weisen bevorzugt maligne Melanome der prognostisch ungünstigen Rumpflokalisation auf. (Diagr. 3)

Wird die Prognose der männlichen Patienten mit beliebiger Lokalisation des malignen Melanoms mit der Prognose der weiblichen Patienten verglichen, so läßt sich bei keiner untersuchten Melanomlokalisation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mann und Frau sichern. (Abb. 11, 12, 13) Auch der parallele Verlauf der Absterbekurven der Männer und Frauen nach zwei bis drei Jahren (Abb. 10) läßt, ungeachtet der Tumorlokalisation, keinen geschlechtsspezifischen Einfluß auf die Prognose der Patienten mit malignem Melanom erkennen. Eine unterschiedliche Verteilung der "minor risk"- und "high risk"- Melanome bei Mann und Frau liegt nicht vor.

Also vermag allein der Einfluß der Lokalisation maligner Melanome die am Patientengut der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" feststellbare statistisch signifikant günstigere globale Prognose des weiblichen Geschlechts (Abb. 10) zu erklären.

Nach den vorliegenden Erhebungen spielt das Geschlecht des Melanomträgers offenbar keine unmittelbare, sondern eine über die Determination der Tumorlokalisation mittelbare prognostische Rolle.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von 1322 Patienten mit malignem Melanom im klinischen Stadium I an Kopf, Rumpf und Extremitäten - Geschlechtsverteilung 2,2 : 1 zugunsten der Frauen -, wird anhand von 936 "high risk"- Fällen der Einfluß von Tumorlokalisation und Geschlecht des Patienten auf die Überlebenszeit der Patienten fünf und acht Jahre postoperativ untersucht. Geprüft wird auf dem 1% - Signifikanzniveau. Das Zahlenmaterial entstammt Unterlagen der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Hinsichtlich des Einflußfaktors Geschlecht zeigt sich ungeachtet der Melanomlokalisation eine statistisch signifikant bessere 5- und 8- Jahresüberlebensrate der Frau. Das häufigere Auftreten maligner Melanome an der besonders ungünstigen Rumpflokalisation beim Mann - Verhältnis Mann zu Frau 1 : 0,33 - sowie die Bevorzugung der Extremitäten- und Kopflokalisation bei der Frau - Verhältnis Mann zu Frau 1 : 1,73 - erklärt die global bessere Prognose der Frau.

Die Prüfung der Einflußgröße Tumorlokalisation zeigt - ungeachtet des Geschlechts des Patienten - beim Vergleich Extremitäten - Rumpf eine statistisch signifikant bessere 5- und 8- Jahresüberlebensrate der Patienten mit Extremitätenlokalisation des malignen Melanoms. Verschiedenartige Wege der Lymphdrainage und unterschiedliche Zeitintervalle bis zur Diagnosestellung werden als entscheidende prognostische Faktoren angesehen. Zwischen Kopf- und Extremitäten- sowie Kopf- und Rumpflokalisation kann ein prognostisch bedeutsamer Unterschied weder fünf noch acht Jahre postoperativ gesichert werden. Prognostische Aussagen sind diesbezüglich erst unter Verwendung einer größeren Patientenzahl mit malignen Melanomen des Kopfes möglich.

Werden die 5- und 8- Jahresüberlebensraten zwischen Mann und Frau jeweils in Abhängigkeit vom anatomischen Sitz der "high risk"- Melanome miteinander verglichen, läßt sich weder fünf noch acht Jahre postoperativ ein prognostischer Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen. Auch der dem unmittelbaren Einfluß des primären Melanoms nach zwei bis drei Jahren postoperativ folgende parallele Verlauf der globalen Absterbekurven der Geschlechter spricht gegen einen weiterwirkenden geschlechtsspezifischen Faktor auf die Prognose der Melanompatienten. Geschlechtsspezifische Faktoren sind für die vergleichsweise zum Mann bessere Prognose der Frau aber insofern von Bedeutung, als das Geschlecht des Melanomträgers sich ganz wesentlich mittelbar über die Selektion der Tumorlokalisation auf die Prognose auswirkt.

Der entscheidende prognostische Einfluß kommt jedoch der Melanomlokalisation an und für sich zu.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Beardmore, G.L.: The epidemiology of malignant melanoma in Australia. In: Melanoma and Skin Cancer. Proceedings of the International Cancer Conference, Sydney, 39 (1972)
- 2) Beardmore, G.L., D.D.M., F.A.C.D.: The Queensland Melanoma Project, Dermatology, Vol. 16, No. 10, 831 (1977)
- 3) Benninghoff, A., Goerttler, K.: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Zweiter Band. Eingeweide, 585, Urban und Schwarzenberg, München - Berlin (1964)
- 4) Block, G.E., Shattack, W., Hartwell, Jr.: Malignant melanoma. A study of 217 cases. Ann. Surg., 154, 74 (1961)
- 5) Bodenham, D.C.: A study of 650 observed malignant melanomas in the South - West Region. Ann. Roy. Coll. Surg. Engl., 28, 218 (1968)
- 6) Breslow, A., M.D.: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. Ann. Surg., 182, 572 (1975)
- 7) Clark jr., W.H., From, L., Barnardino, E.A., Mihm, M.C.: The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 29, 705 (1969)
- 8) Cochran, A.J.: Malignant melanoma. A review of 10 years' experience in Glasgow, Scotland. Cancer, 23, 1190 (1969)

- 9) Cutler, S.J., M.A., Ederer, F., B.S.: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival, *Journal of Chronic Diseases*, 8, New York (1958)
- 10) Davis, N.C.: Cutaneous Melanoma. The Queensland experience. *Curr. Probl. Surg.*, 13, 1 (1976)
- 11) Fortner, J.G., Booher, R.J., Pack, G.T.: Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients. *Surg.*, 55, 485 (1964)
- 12) Fortner, J.G., Das Gupta, T., Mc Neer, G.: Primary malignant melanoma on the trunk: an analysis of 194 cases. *Ann. Surg.*, 161, 161 (1965)
- 13) Das Gupta, T.K., M.D., PH.D.: Results of treatment of 269 patients with primary cutaneous melanoma: a five - year prospective study. *Ann. Surg.*, Vol. 186, No. 2 (1977)
- 14) Hauss, H., Proppe, A.: Melanomalignom. Lokalisation und Geschlecht. *Arch. Derm. Forsch.*, 244, 193 (1972)
- 15) Heite, H.-J.: Die Erkennung prognostischer Faktoren beim malignen Melanom - ein dokumentologisches Problem. *Z. Hautkr.* 51 (Suppl. 2), 11 (1976)
- 16) Hiles, RW: Should lymphadenectomy be discarded? II. Malignant melanoma. *J. of the Roy. Coll. Surg. of Edinb.*, 18, 368 (1973)
- 17) Illig, L., Paul, E.: Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen Melanoms. *Med. Welt* 25/ Heft 23, 1017 (1974)

- 18) Ironside, P., Pitt, T.T.E., Rank, B.K.: Malignant melanoma: some aspects of pathology and prognosis. The Australian and New Zealand Journal of Surgery, Vol. 47, No. 1, 70 (1977)
- 19) Kühnl - Petzoldt, Ch., Kalkoff, K.W.: Neuklassifizierung des malignen Melanoms. Grundlagen und praktische Bedeutung. Med. Klin., 71, 1707 (1976)
- 20) Lee, JAH, Yongchaiyndha, S.: Incidence of and mortality from malignant melanoma by anatomical site. J. Nat. Cancer Inst., 47, 253 (1971)
- 21) McLeod, R., Davis, N.C., Herron JJ, Cardwell, R.A., Little, J.H., Quinn, R.L.: A retrospective survey of 498 patients with malignant melanoma. Surg. Gynec. Obstet., 126, 99 (1968)
- 22) McLeod, G.R.C., Beardmore, G.L., Little, J.H., Quinn, R.L., Davis, N.C.: Results of treatment of 361 patients with malignant melanoma in Queensland, Med. J. of Austr., 1, 1211 (1971)
- 23) McLeod, G.R.: Factors influencing prognosis in malignant melanoma. Progr. Clin. Cancer, 177 (1975)
- 24) Maillard, G.-F.: Etude statistique de 623 melanomes malins cutanes. Ann. de Derm. et de Syph., 98, 5 (1971)
- 25) Mundth, E.D., Guralnick, E.A., Raker, J.W.: Malignant melanoma: a clinical study of 427 cases. Ann. Surg., 162, 15 (1965)
- 26) Nasemann, Th., Sauerbrey, W.: Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen. Berlin, Heidelberg, New York, 346 (1977)

- 27) Takeshi Ohsumi, Makoto Seiji: Statistical study on malignant melanoma in Japan. *Tohoku J. exp. Med.*, 121 (4), 355 (1977)
- 28) Olsen, G.: The malignant melanoma of the skin. New theories based on the study of 500 cases. *Acta Chir. Scand.*, 365: Suppl.1 (1966)
- 29) Pakannen, M.: Clinical appearance and treatment of malignant melanoma of the skin. *Ann. Chir. et Gynaec.* 66: 21 (1977)
- 30) Petersen, N.C., Bodenham, D.C., Lloyd, O.C.: Malignant melanomas of the skin: a study of the origin, development, aetiology, spread, treatment and prognosis. *Brit. J. of Plast. Surg.*, 49 (1962)
- 31) Sachs, L.: *Angewandte Statistik: Statistische Methoden und ihre Anwendungen.* Springer - Verlag, 269 (1978)
- 32) Sappey, M.P.C.: *Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme et les vertebres*, Paris, 1874, A. De Lahaye and E. Lecrosnier
- 33) Storck, H.: Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms. *Hautarzt* 21, 187 (1970)
- 34) Sugarbaker, E.V., Mc Bride, CM: Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis. *Surg.* 80, 22 (1976)
- 35) White, L.P.: Studies on melanoma. II. Sex and survival in human melanoma. *The N. Engl. Journ. of Med.*, 260, 16, 789 (1956)

Herrn Prof. Dr. O. P. Hornstein, Direktor der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen, danke ich dafür, daß ich die Doktorarbeit an seiner Klinik durchführen durfte,

ebenso Herrn Priv. Doz. OA Dr. F. Weidner für die freundliche Überlassung des Themas und stetige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. H.-J. Heite für die Übersendung der Computerdaten aus dem Rechenzentrum in Heidelberg.

Die statistische Betreuung erfolgte dankenswerter Weise von Herrn Dr. rer. nat. W. Gunselmann, Univ.- Institut für Med. Statistik und Dokumentation, Erlangen.

Schließlich gilt mein Dank Herrn Tomeck, der mich bei der Herstellung der Absterbekurven freundlich mit Rat und Tat unterstützte.

LEBENS LAUF

Am 22. Mai 1953 wurde ich als erstes Kind des Justizinspektors Erwin Burger und seiner Ehefrau Karola Burger, geborene Bausch, in Coburg geboren.

In Bamberg besuchte ich von 1959 bis 1963 die Volksschule, trat anschließend in den neusprachlichen Zweig des Franz-Ludwig - Gymnasiums Bamberg über und absolvierte dort im Mai 1972 das Abitur.

Ab dem Wintersemester 1972/73 studierte ich an der Friedrich - Alexander - Universität in Erlangen Medizin. Im Sommer 1974 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, 1975 den Ersten Teil der Ärztlichen Prüfung und 1977 den Zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Nach der klinischen Ausbildung in Erlangen bestand ich im Mai 1979 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Seit Juni 1979 bin ich als Notarzt in Neuss am Rhein tätig.

Erlangen, 21. April 1980

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197